

⑥日本国特許序 (JP)

⑦特許出願公開

⑧公開特許公報 (A)

平3-72478

⑨Int. Cl.<sup>9</sup>

C 07 D 405/12  
// A 81 K 31/40

識別記号

AED

府内整理番号

9051-4C  
7475-4C

⑩公開 平成3年(1991)3月27日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全7頁)

⑪発明の名称 エポキシコハク酸誘導体

⑫特 願 平2-120388

⑬出 願 平2(1990)5月10日

優先権主張 ⑭平1(1989)5月18日 ⑮日本(JP) ⑯特願 平1-124753

⑰発 明 者	村 田 充 男	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑱発 明 者	横 尾 千 毎	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑲発 明 者	花 田 和 紀	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑳出 願 人	大正製薬株式会社	東京都豊島区高田3丁目24番1号	
㉑代 理 人	弁理士 北川 富造		

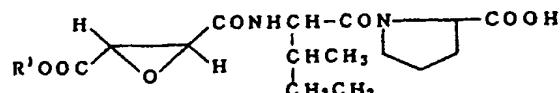
### 明細書

#### 1. 発明の名称

エポキシコハク酸誘導体

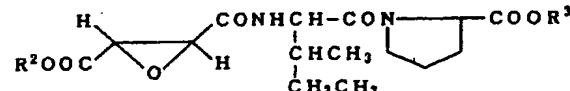
#### 2. 特許請求の範囲

##### (1) 式



(式中、R'は水素原子または炭素原子数1~4のアルキル基を示す。)で表されるエポキシコハク酸誘導体およびその薬学的に許容できる塩。

##### (2) 式



(式中、R'およびR'は同一または異なって炭

素原子数1~4のアルキル基またはカルボキシル基の保護基を示す。)で表されるエポキシコハク酸誘導体。

#### 3. 発明の詳細な説明

##### 産業上の利用分野

本発明はエポキシコハク酸誘導体に関し、更に詳しくはカテプシンBを特異的に阻害し、かつ毒性の低いエポキシコハク酸誘導体およびその製造中間体に関する。

##### 従来の技術

チオールプロテアーゼに属するカルシウム依存性中性プロテアーゼ(CANP)、カテプシンB、カテプシンLなどは、難病である筋ジストロフィー症やジスター・ミオバーナなどの筋崩壊疾患において筋構造蛋白の分解に関与していると言われている。

従来、数種のチオールプロテアーゼの活性を阻害する化合物として、N-(L-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-

特開平3-72478 (2)

ロイシルアグマテン【アグリカルチュアル アンド バイオロジカル ケミストリー (Agric. Biol. Chem.), 第42巻, 第523~528頁(1978年)】、エポキシコハク酸ジペプチド誘導体(特開昭55-115878号)などいくつかのエポキシコハク酸誘導体が知られている。しかし、現在までに当該チオールプロテアーゼの一種のみを特異的に阻害するようなエポキシコハク酸誘導体は知られていない。

発明が解決しようとする課題

本発明の目的は、チオールプロテアーゼの一種、特にカテブシンBに対して特異的かつ強力な阻害活性を有する物質を提供することにある。また本発明の他の目的は、当該物質の製造中間体を提供することにある。

課題を解決するための手段

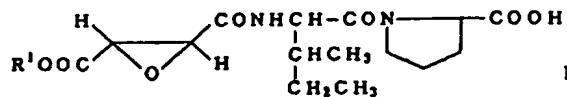
本発明者らはエポキシ環を有する化合物について鋭意検討した結果、英國特許第2,046,730号明細書中の構造式には包含されるが具体的な記載がない化合物から製造されるエポキシコハク酸誘導体である。

本発明において、炭素原子数1~4のアルキル基とは直鎖状のアルキル基であり、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などである。また、カルボキシル基の保護基とは、ペプチド合成化学の分野で通常用いられるカルボキシル基の保護基を意味し、たとえばベンジル基、パラメトキシベンジル基、パラニトロベンジル基、1-ブチル基、ベンツヒドリル基などである。

本発明において薬学的に許容される塩とは、たとえばナトリウム、カリウム、マグネシウム、アンモニウムなどを含む無機塩基との塩、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、アルギニン、リジンなどの有機塩基や塩基性アミノ酸との塩、硫酸、塩酸、磷酸などの無機酸との塩または酢酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機酸や酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

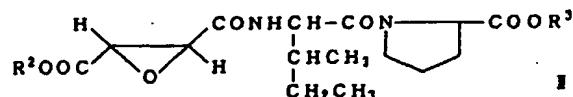
体は、公知化合物と異なり特異的にカテブシンBを阻害することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、式



(式中、R'は水素原子または炭素原子数1~4のアルキル基を示す。)で表されるエポキシコハク酸誘導体およびその薬学的に許容できる塩である。

更に他の本発明は、式Iの化合物の製造中間体である式

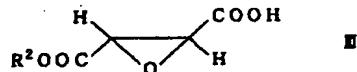


(式中、R'およびR'は同一または異なる炭素原子数1~4のアルキル基またはカルボキシル基の保護基を示す。)で表されるエポキシコハク酸

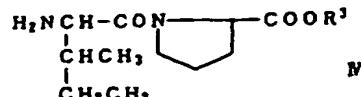
本発明の好ましい化合物を例示すれば、以下のとおりである。N-(L-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン、N-(L-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン、N-(L-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン ナトリウム塩およびN-(L-3-トランス-メトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン。

本発明化合物は、たとえば次のような方法で製造することができる。

すなわち、下記式



(式中、R'は前記と同意義である。)で表される化合物と、下記式



式中、R<sup>4</sup>は前記と同意義である。)で表される化合物を、クロロホルム、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド法、混合酸無水物法、活性エステル法などペプチド合成化学の分野で通常用いられる方法により結合して式Ⅱの本発明化合物を得ることができる。次いで、式Ⅱの本発明化合物のR<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示されるアルキル基および/またはカルボキシル基の保護基をメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、バラジウム炭素、バラジウム銀などの触媒を用いる接触還元またはカタリティックトランスファーハイドログネーション(CTH)法、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、臭化水素酸、塩酸などの酸を用いる方法、加水分解など、ペプチド合成化学の分野で通常用いられる方法により除去することによって、式Ⅰの本発明化

剤技術に従って製造され、また通常の増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調節剤、溶解剤などの添加剤を添加することができる。

式Iの化合物の治療患者に対する投与量は、患者の年齢、疾病的種類および状態などにより変動し得るが、通常、1日あたり10~2000mgを1~数回に分け投与することができる。

以下に試験例を示す。

### 試驗例 1 [ C A N P 阻害活性 ]

S.Ishiiureら、ザ ジャーナル オブ バイオケミストリー (J.Biochem.)、第84巻、第225頁(1978年)の方法により測定した。

25mM 2-メルカプトエタノール、5 mM 塩化カルシウム、0.1M グリセロリン酸ナトリウム-塩酸緩衝液 (pH 7.5)、0.24% アルカリ変性カゼイン、1% ジメチルスルホキシドおよび種々濃度の被験薬を含む反応液 0.45ml を 30°C で 5 分間ブレイクキュベートした後、5 μg の  $\alpha$ -CANP (カルバイン I, ナカライテスク製) 50 μM を加えて反応を開始し、正確に 30°C で 20 分間インキュベートした。

合物を得ることができる。但し、式 I 中の R' で示される低級アルキル基は、式 II 中の R' で示される炭素原子数 1 ~ 4 のアルキル基と同じである。

なお、式Ⅲの化合物はケミカル ファーマシュー  
ティカル ブルテン(Chem. Pharm. Bull.), 第  
35巻, 第1098~1104頁(1987年)に記載の方法に準  
じて製造することができる。また、式Ⅳの化合物  
はイソロイシンおよびプロリンからペプチド合成  
化学の分野で通常用いられる方法により製造する  
ことができる。

発明の歴史

このようにして得られた式 I の化合物は、CANP およびチオールプロテアーゼの一體であるババインをほとんど阻害せず、カテプシン B を特異的かつ強力に阻害した。

式 I の化合物を筋崩壊疾患の治療に用いるためには、本発明化合物は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、注射剤などの投与製剤で経口的または非経口的に投与される。上記の各製剤は慣用的な製

後、10%トリクロロ酢酸0.5mlを加えて反応を停止させた。室温で60分間放置した後、3000×gで5分間遠心分離し、上清の280nmにおける吸光度を測定した。10%トリクロロ酢酸を、 $\mu$ CAMPを加える前に添加して同様に測定したブランク値を差し引き、残存活性を求めた。被験薬を加えないで同様に測定した値を用いて算出した阻害率より50%阻害に必要な被験薬の濃度を算出しIC<sub>50</sub>値として示した。

その結果、実施例5で得られる化合物のIC<sub>50</sub>は200,000nM以上であった。

### 試験例2 [ ババイン阻害活性 ]

A.J.Barrettら、ザバイオケミカルジャーナル(Biochem. J.)、第201巻、第189頁(1982年)の方法により測定した。

2.5mM 2-メルカプトエタノール、1 mMエチレングリコールアミン四酢酸二ナトリウム、0.1Mリン酸ナトリウム-カリウム緩衝液(pH 6.8)、0.1%ブリッジ-35(ナカライテスク製)、1%ジメチルスルホキシドおよび種々濃度の被験薬を含む反応

液0.95mlに400mMのババイン溶液(シグマ社製)25μlを加え、40°Cで3分間ブレインキュベートした後、200μMベンジルオキシカルボニル-レーフェニルアラニル-L-アルギニンメチルクマリール-7-アミド[ペプチド研究所(株)製]を25μl加えて反応を開始し、40°Cで10分間インキュベートした後、100mMクロロ酢酸ナトリウムを含む100mM酢酸ナトリウム緩衝液(pH4.3)1mlを加えて反応を停止させた。遊離した7-アミノ-L-メチルクマリンの発光を島津発光光度計RF-5000を用いて励起波長380nm、発光波長440nmで測定した。被験薬を加えないで同様に測定した値を用いて算出した阻害率より、50%阻害に必要な被験薬の濃度を算出しIC<sub>50</sub>値として示した。その結果、実施例5で得られる化合物のIC<sub>50</sub>値は16.000mMであった。

## 試験例3 [カテプシンB阻害活性]

A.J.Barrettら、ザバイオケミカルジャーナル(Biochem.J.)、第201巻、第189頁(1982年)の方法により測定した。

図に含まれ、式Iの化合物と構造が最も近似するN-(L-3-トランス-カルボキシオキシタン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-ブロリンメチルエステルを選択した。

その結果を第1表に示す。

表1 阻害活性値[IC<sub>50</sub>(mM)]

被験薬	カテプシンB
A	120
B	8800

A: 下記実施例5で得られる化合物

B: N-(L-3-トランス-カルボキシオキシタン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-ブロリンメチルエステル(参考例)

上記の試験例より、式Iの化合物がカテプシンBに対して特異的にかつ強力に酵素阻害活性を有することが明らかとなった。

## 実施例

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

2.5mM 2-メルカプトエタノール、1mMエテレンジアミン四酢酸二ナトリウム、0.1Mリン酸ナトリウム-カリウム緩衝液(pH6.0)、0.1%ブリッジ-35(ナカライトスク製)、1%ジメチルスルホキシドおよび種々濃度の被験薬を含む反応液0.95mlに200mMのカテプシンB溶液(シグマ社製)25μlを加え、40°Cで3分間ブレインキュベートした後、200μMベンジルオキシカルボニル-レーフェニルアラニル-L-アルギニンメチルクマリール-7-アミド(ペプチド研究所製)を25μl加えて反応を開始し、40°Cで10分間インキュベートした後、100mMクロロ酢酸ナトリウムを含む100mM酢酸ナトリウム緩衝液(pH4.3)1mlを加えて反応を停止させた。遊離した7-アミノ-L-メチルクマリンの発光を島津発光光度計RF-5000を用いて励起波長380nm、発光波長440nmで測定した。被験薬を加えないで同様に測定した値を用いて算出した阻害率より、50%阻害に必要な被験薬の濃度を算出しIC<sub>50</sub>値として示した。比較薬としては前記英國特許の特許請求の範

## 実施例1

N-(L-3-トランス-エトキシカルボニルオキシタン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-ブロリンベンジルエステルの製造

N-ヒブトキシルカルボニル-L-イソロイシル-L-ブロリンベンジルエステル497mg(1.0ミリモル)を4N塩酸ジオキサン溶液5mlに溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応溶液を減圧乾固し、残渣をクロロホルム4mlに溶解し、L-トランス-エポキシコハク酸エチル-p-ニトロフェニルエステル923mg(1.2ミリモル)を加えた。氷冷攪拌下、トリエチルアミン116mg(1.2ミリモル)のクロロホルム1ml溶液を滴下し、氷冷下2時間、室温で一夜攪拌した。反応液に酢酸エチル100mlを加え、飽和食塩水100mlで2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル:p-ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物387mgを得た。

I R  $\nu$  <sub>max</sub> <sup>neat</sup> cm<sup>-1</sup>:

3273, 2966, 1746, 1693, 1629, 1542.

1455, 1277, 1200, 1171, 1026

N M R (CDCA<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

0.85(3H, t, J=7Hz), 0.95~1.18(1H, m),  
 0.97(3H, d, J=7Hz), 1.32(3H, t, J=7Hz),  
 1.35~1.60(1H, m), 1.70~2.40(5H, m),  
 3.47(1H, d, J=2Hz), 3.60~3.90(2H, m),  
 3.65(1H, d, J=2Hz), 4.28(2H, dq, J=2, 7Hz),  
 4.50~4.70(2H, m), 5.13(1H, d, J=12Hz),  
 5.20(1H, d, J=12Hz), 6.72(1H, d, J=9Hz),  
 7.35(5H, s)

M S (E I); m/e: 460(M<sup>+</sup>)

## 実施例 2

N-(L-3-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン メチルエステルの製造

1.75~2.36(5H, m), 3.52(1H, d, J=2Hz),  
 3.57~3.80(2H, m), 3.69(1H, d, J=2Hz),  
 3.72(3H, s), 4.45~4.65(1H, m),  
 4.61(1H, dd, J=8, 9Hz), 5.17(1H, d, J=12Hz),  
 5.27(1H, d, J=12Hz), 6.74(1H, d, J=9Hz),  
 7.38(5H, s)

M S (E I); m/e: 446(M<sup>+</sup>)

## 実施例 3

N-(L-3-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン ベンジルエステルの製造

実施例 1と同様にしてN-ヒーブトキシルカルボニル-L-イソロイシル-L-プロリン ベンジルエステル427mg(1.0ミリモル)を4N塩酸-ジオキサン溶液5mlで処理してヒーブトキシカルボニル基を除去した後、得られた化合物をトリエチルアミン114mg(1.1ミリモル)存在下、クロルホルム5ml中でL-トランス-エポキシコハク酸ベニジル-p-ニトロフェニルエステル385mg(1.1ミ

リモル)と結合させた。同様に後処理後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エテル:n-ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物2.39gを得た。

I R  $\nu$  <sub>max</sub> <sup>neat</sup> cm<sup>-1</sup>:

3276, 2965, 1747, 1693, 1627, 1541,

1451, 1280, 1246, 1195, 897

N M R (CDCA<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

0.90(3H, t, J=7Hz), 0.95~1.17(1H, m),  
 0.98(3H, d, J=7Hz), 1.39~1.60(1H, m),

リモル)と結合させた。同様に後処理後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エテル:n-ヘキサン=2:3)で精製し、標記化合物393mgを得た。

I R  $\nu$  <sub>max</sub> <sup>neat</sup> cm<sup>-1</sup>:

3725, 2965, 1733, 1688, 1652, 1541,

1456, 1384, 1348, 1168, 1102, 897

N M R (CDCA<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

0.85(3H, t, J=7Hz), 0.95(3H, d, J=7Hz),  
 0.95~1.15(1H, m), 1.33~1.58(1H, m),  
 1.70~2.35(5H, m), 3.51(1H, d, J=2Hz),  
 3.58~3.88(2H, m), 3.68(1H, d, J=2Hz),  
 4.50~4.65(2H, m), 5.13(1H, d, J=12Hz),  
 5.15(1H, d, J=12Hz), 6.20(1H, d, J=12Hz),  
 5.27(1H, d, J=12Hz), 6.71(1H, d, J=9Hz),  
 7.35(5H, s), 7.39(5H, s)

M S (E I); m/e: 522(M<sup>+</sup>)

## 実施例 4

N-(L-3-トランス-メトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-レ-ブロリン ベンジルエステルの製造

実施例 1 と同様にして、N-t-ブトキシカルボニル-レ-イソロイシル-レ-ブロリン ベンジルエステル 1.41g (3.4ミリモル) を 4 N 塩酸-ジオキサン溶液 10ml で処理してt-ブトキシカルボニル基を除去した後、得られた化合物をトリエチルアミン 375mg (3.7ミリモル) 存在下、クロロホルム 30ml 中で L-トランス-エボキシコハク酸メチル p-ニトロフェニルエステル 990mg (3.7ミリモル) と縮合させた。実施例 1 と同様に後処理後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) で精製し、標記化合物 1.25g を得た。

IR  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>:

3274, 2964, 1747, 1693, 1627, 1542,

IR  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>:

3276, 2970, 1747, 1682, 1627, 1546,

1452, 1201, 1026, 899

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):

0.84(3H, t, J=7Hz), 0.93(3H, d, J=7Hz),  
0.95~1.25(1H, m), 1.23(3H, t, J=7Hz),  
1.38~1.62(1H, m), 1.65~2.30(5H, m),  
3.49~3.85(2H, m), 3.80(1H, d, J=2Hz),  
3.77(1H, d, J=2Hz), 4.19(2H, q, J=7Hz),  
4.19~4.30(1H, m), 4.43(1H, dd, J=9, 9Hz),  
8.79(1H, d, J=9Hz), 12.30~12.80(1H, br)

MS (FAB): m/e: 371(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 6

N-(L-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-レ-ブロリンの製造

実施例 5 と同様にして、実施例 3 で得られた化合物 697mg (1.3ミリモル) を 10% バラジウム炭素 70

1646, 1552, 1210, 1175, 1003, 895

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):

0.79(3H, t, J=7Hz), 0.85(3H, d, J=7Hz),  
0.92~1.25(1H, m), 1.35~1.60(1H, m),  
1.65~2.30(5H, m), 3.50~3.85(2H, m),  
3.63(1H, d, J=2Hz), 3.71(3H, s),  
3.77(1H, d, J=2Hz), 4.33~4.50(2H, m),  
5.12(2H, s), 7.36(5H, s),  
8.78(1H, d, J=8Hz).

MS (FAB): m/e: 447(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 5

N-(L-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-レ-ブロリンの製造

10% バラジウム炭素 15mg を エタノール 5ml に懸濁し、実施例 1 で得られた化合物 467mg (1.0ミリモル) のエタノール 5ml 溶液を加えた。水素気流下、室温で 1 時間攪拌した後、触媒を滤去しエタノールで洗浄した。滤液および洗液を合わせ減圧留去し標記化合物 324mg を得た。

mg を用い、メタノール 12ml 中で接触還元した。後処理後、粗生成物をローバー リクロプレシップ RP-18 カラム (メルク社, 溶離液: 0.1% トリフルオロ酢酸水: アセトニトリル = 75: 25)、次いでセファデックス G-10 (ファルマシア社) を充填したカラム (溶離液: 水) で精製し、標記化合物を含むフラクションを凍結乾燥することにより、標記化合物 244mg を得た。

IR  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>:

3421, 2970, 1734, 1624, 1551, 1456,

1192, 897

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):

0.84(3H, t, J=7Hz), 0.92(3H, d, J=7Hz),  
0.95~1.27(1H, m), 1.35~1.62(1H, m),  
1.65~2.30(5H, m), 3.47(1H, d, J=2Hz),  
3.50~3.85(2H, m), 3.71(1H, d, J=2Hz),  
4.20~4.31(1H, m), 4.44(1H, dd, J=9, 9Hz),  
8.74(1H, d, J=9Hz), 11.30~14.00(2H, br)

特開平3-72478 (7)

M S (F A B) : m/e : 343(MH<sup>+</sup>)

実施例 7

N-(L-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-ブロリンナトリウム塩の製造

実施例 5 で得られた化合物450mg(1.2ミリモル)を少量のエタノールに溶解し、炭酸水素ナトリウム112mg(1.3ミリモル)を水2mlに溶かした溶液を加えた。これをセファデックスG-10(ファルマシア社製)を充填したカラム(溶離液:水)で精製し、標記化合物を含むフラクションを残渣乾燥することにより標記化合物370mgを得た。

I R  $\nu_{\text{max}}$  KBr cm<sup>-1</sup> :

3436, 2970, 1751, 1688, 1626, 1544,

1463, 1397, 1203, 1027, 900

N M R (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

0.75~1.18(7H, s), 1.23, 1.24(3H, t, J=7Hz),

1.30~1.60(1H, m), 3.50~3.85(1H, m),

N M R (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

0.83(3H, t, J=7Hz), 0.92(3H, d, J=7Hz),

0.95~1.28(1H, m), 1.36~1.64(1H, m),

1.65~2.28(5H, m), 3.50~3.85(2H, m),

3.84(1H, d, J=2Hz), 3.72(3H, s),

3.77(1H, d, J=2Hz), 4.19~4.30(1H, m),

4.44(1H, dd, J=9.0Hz),

8.76(1H, d, J=9Hz), 12.30~12.70(2H, br)

M S (F A B) : m/e : 357(MH<sup>+</sup>)

参考例

N-(L-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-ブロリンメチルエステルの製造

実施例 5 と同様にして、実施例 2 で得られた化合物1.50g(3.6ミリモル)を10%パラジウム炭素30mgを用い、メタノール12ml中で接触還元した。後処理後、粗生成物をローバーリクロプレッシュブ R P - 18 カラム(メルク社、溶離液:水:アセトニトリル=7:3)で精製し、標記化合物

3.60, 3.73(1H, d, J=2Hz),

3.77, 3.88(1H, d, J=2Hz),

4.00~4.25(3H, m), 4.35~4.55(1H, m),

8.41, 8.71(1H, d, J=9Hz)

M S (F A B) : m/e : 393(MH<sup>+</sup>)

実施例 8

N-(L-3-トランス-メトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-ブロリンの製造

実施例 5 と同様にして、実施例 4 で得られた化合物930mg(2.1ミリモル)を10%パラジウム炭素10mgを用い、メタノール20ml中で接触還元した後、触媒を滤去し、メタノールで洗净した。滤液および洗液を合わせて減圧留去し、標記化合物590mgを得た。

I R  $\nu_{\text{max}}$  KBr cm<sup>-1</sup> :

3277, 2967, 1752, 1681, 1627, 1547,

1449, 1212, 896

を含むフラクションを減圧留去し、標記化合物835mgを得た。

I R  $\nu_{\text{max}}$  KBr cm<sup>-1</sup> :

3284, 2966, 1747, 1682, 1626, 1546,

1451, 1280, 1198, 1178, 897

N M R (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

0.83(3H, t, J=7Hz), 0.92(3H, d, J=7Hz),

0.95~1.25(1H, m), 1.35~1.61(1H, m),

1.65~2.30(5H, m), 3.45(1H, d, J=2Hz),

3.50~3.85(2H, m), 3.60(3H, s),

3.70(1H, d, J=2Hz), 4.26~4.38(1H, m),

4.43(1H, dd, J=9.0Hz), 8.73(1H, d, J=9Hz)

M S (F A B) : m/e : 367(MH<sup>+</sup>)

特許出願人 大正製薬株式会社

代理人 弁理士 北川 富造